



TITLE:

尿路上皮腫瘍における新しい腫瘍
マーカーCytokeratin 19
fragment(CYFRA21-1)尿中測定 of 臨
床的有用性

AUTHOR(S):

竹内, 信一; 斎藤, 博; 吉田, 謙一郎; 佐竹, 一郎; 田利,
清信

CITATION:

竹内, 信一 ...[et al]. 尿路上皮腫瘍における新しい腫瘍マーカーCytokeratin 19
fragment(CYFRA21-1)尿中測定 of 臨床的有用性. 泌尿器科紀要 1995, 41(8): 589-592

ISSUE DATE:

1995-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115556>

RIGHT:

尿路上皮腫瘍における新しい腫瘍マーカー Cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) 尿中測定の有臨床的有用性

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 (主任: 斎藤 博教授)

竹内 信一, 斎藤 博

独協医科大学泌尿器科学教室 (主任: 吉田謙一郎教授)

吉 田 謙 一 郎

埼玉県立がんセンター泌尿器科 (部長: 田利清信)

佐竹 一郎, 田利 清信

THE CLINICAL USEFULNESS OF URINARY DETERMINATIONS OF CYTOKERATIN 19 FRAGMENT (CYFRA 21-1) IN UROTHELIAL TUMOR

Shin-ichi Takeuchi and Hiroshi Saitoh

From the Department of Urology, Saitama Medical Center of Saitama Medical School

Ken-ichiro Yoshida

From the Department of Urology, Dokkyo University School of Medicine

Ichiro Satake and Kiyonobu Tari

From the Department of Urology, Saitama Cancer Center

The urinary CYFRA 21-1 value corrected for urinary creatinine (ng/ml/creatinine), was studied in the urine of patients with urothelial tumors. To examine its clinical significance we studied urinary CYFRA 21-1 excretion (ng/ml/creatinine), in a total of 22 urine samples from patients with bladder cancer, 7 from patients with renal pelvic and ureteral tumor, 6 from patients with urinary infection 6 from patients with urinary diversion called ileal conduit, and 8 from healthy adult men. The excretion of CYFRA 21-1 in urine was determined by two specific monoclonal antibodies (Ks 19.1 and BW 19.21).

The mean value of urinary CYFRA 21-1 in healthy adult men was 1.96 ± 1.33 (mean \pm SD) ng/ml/creatinine.

Urinary CYFRA 21-1 showed a higher value in the urine of urinary infection and urinary diversion. As to bladder cancer, urinary CYFRA 21-1 showed a higher value in a larger volume of tumor than in a smaller volume of tumor in transitional cell carcinoma regardless of the grade and stage.

These findings suggest that urinary CYFRA 21-1 may be a non-specific marker in urothelial tumors.

(Acta Urol. Jpn. 41: 589-592, 1995)

Key words: Urothelial tumor, CYFRA 21-1, Tumor marker

緒 言

サイトケラチンは上皮細胞の骨格を成すポリペプチドでヒトでは19種類の subunit に分類されている¹⁾。そのうちサイトケラチン19は特に肺癌患者の血清で増加することが知られており^{2,3)}、免疫組織学的に高い

染色性を示すことから、肺癌の細胞増殖にともなう細胞崩壊の亢進を反映したものと解することができる。

このことは尿路における細胞増殖と崩壊亢進を示す尿路悪性腫瘍においても尿中サイトケラチン19の測定が腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を示唆している。

そこで、今回われわれは尿路上皮腫瘍において尿中サ

イトケラチン19の測定を行い、その有用性の有無について検討したので報告する。

対象および方法

対象は尿路感染症症例6例（男性：2例，女性：4例，平均年齢：35.6歳，原疾患は全例，膀胱炎），尿路変更術（回腸導管）施行例6例（全例：男性，平均年齢：68.4歳，原疾患は全例，膀胱癌），腎盂・尿管腫瘍症例7例（男性：4例，女性：3例，平均年齢：70.4歳），膀胱腫瘍22例（男性：15例，女性：7例，平均年齢：60.7歳）および健康男子成人（平均年齢：34.6歳）である。腎盂・尿管腫瘍の病理組織学的所見は全例，移行上皮癌，grade 2：3例，grade 3：4例，pT₁：1例，pT₂：4例，pT_{3b}：2例である。また，膀胱腫瘍の病理組織学的所見は扁平上皮癌：1例，移行上皮癌：21例，grade 1：5例，grade 2：10例，grade 3：7例，CIS：3例，pTa：6例，pT₁：8例，pT₂：4例，pT_{3b}：1例である（Table 1）。

検体尿は尿路感染症症例，回腸導管造設症例は外来のスポット尿とし，尿路上皮腫瘍症例は入院後の早期尿とした。同時に，血液も採取した。サイトケラチン

19フラグメントを検出する測定キットとして Bodemüller ら²⁾の報告した CYFRA 21-1 を用い，2ステップサンドイッチ EIA で行った。すなわち，ストレプトアビジンをコーティングしたポリエチレンチューブに標準液もしくは血清検体または尿検体をビオチン化抗体（Ks 19.1）とともに加え反応させた後，未反応の抗原を除去する。ついで，酵素標識抗体（BM 19.21）を加え反応させる。過剰の酵素標識抗体を洗浄除去し，発色基質を加え，その発色を 422 nm の吸光度で測定した。そして，既知の濃度の測定にてえられた検量線より CYFRA 21-1 の濃度を計算した。なお，尿中 CYFRA 21-1 値は尿中クレアチニン濃度で補正した。

結 果

健康男子成人の尿中 CYFRA 21-1 の平均値は 1.96 ± 1.33 ng/ml/Cr (mean \pm SD) であった。各種疾患における血中および尿中 CYFRA 21-1 の値を Table 2 に示す。血中 CYFRA 21-1 値は尿路感染症症例： 3.00 ± 0.63 ng/ml，腎盂・尿管腫瘍症例： 5.63 ± 3.64 ng/ml，膀胱腫瘍（扁平上皮癌）症例： 16.0 ng/ml，膀胱腫瘍（移行上皮癌）症例： 2.93 ± 2.12 ng/ml，膀胱腫瘍—扁平上皮癌症例において高値を認めた。また，尿中 CYFRA 21-1 値は尿路感染症症例： 92.60 ± 67.80 ng/ml/Cr，回腸導管症例： $2,224.12 \pm 1,290.46$ ng/ml/Cr，腎盂・尿管腫瘍症例： 38.81 ± 25.79 ng/ml/Cr，膀胱腫瘍（扁平上皮癌）症例： $1,280.0$ ng/ml/Cr，膀胱腫瘍（移行上皮癌）症例： 36.82 ± 65.44 ng/ml/Cr，と尿路感染症，回腸導管，膀胱腫瘍—扁平上皮癌においてより高値を認めた。

ついで，膀胱腫瘍—移行上皮癌を1)上皮内癌（CIS），2)単発例，3)多発例，に分け，さらに単発例をその腫瘍の大きさから，1 cm 未満，1~3 cm，3 cm 以上，に分けて検討した。その結果は Table 3 に示す。血中 CYFRA 21-1 値は CIS 症例： 2.73 ± 1.53 ng/ml，単発—1 cm 未満： 1.93 ± 0.76 ng/ml，単発—1~3 cm： 3.61 ± 3.24 ng/ml，単発—3 cm 以上： 3.18 ± 1.62 ng/ml，多発例： 2.03 ± 0.58 ng/ml，であったが各

Table 1. 対象症例

尿路感染症症例	(女性 4例 男性 2例)	35.6 歳
回腸導管造設症例	(男性 6例)	68.4 歳
腎盂・尿管腫瘍症例	(男性 4例 女性 3例)	70.4 歳
膀胱腫瘍症例	(男性 15例 女性 7例)	60.7 歳
腎盂・尿管腫瘍	全例 TCC G2 3例 pT ₁ 1例 G3 4例 pT ₂ 4例 pT _{3b} 2例	
膀胱腫瘍	SCC 1例 G1 5例 CIS 3例 TCC 21例 G2 10例 pTa 6例 G3 7例 pT ₁ 8例 pT ₂ 4例 pT _{3b} 1例	

TCC: transitional cell carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, CIS: carcinoma in situ

Table 2. 各種疾患における血中および尿中 CYFRA 21-1 値

	尿路感染症 (n=6)	回腸導管 (n=6)	腎盂・尿管腫瘍 (n=7)	膀胱腫瘍	
				SCC (n=1)	TCC (n=21)
血中	3.00 ± 0.63		5.63 ± 3.64	16.0	2.93 ± 2.12
尿中	92.60 ± 67.80	$2,224.12 \pm 1,290.46$	38.81 ± 25.79	1,284.0	36.82 ± 65.44

Unit; 血中: ng/ml, 尿中: ng/ml/Cr

Table 3. 膀胱腫瘍における血中および尿中 CYFRA21-1 値

	SCC (n=1)	TCC: CIS (n=3)	TCC: 単発			TCC: 多発 (n=3)
			1 cm 未満 (n=3)	1~3 cm (n=6)	3 cm 以上 (n=6)	
血中	16.0	2.73±1.53	1.93±0.76	3.61±3.24	3.18±1.62	2.03±0.58
尿中	1,284.0	6.03±4.74 ^b	0.90±0.36 ^b	4.87±1.95 ^b	29.80±13.88 ^b	150.70±106.33 ^a

Unit; 血中: ng/ml, 尿中: ng/ml/Cr

値は mean±SD で示す. a と b の間には有意差あり (p<0.01)

群間には統計学的に有意差は認めなかった. 一方, 尿中 CYFRA 21-1 値は CIS 症例: 6.03 ± 4.74 ng/ml/Cr, 単発—1 cm 未満: 0.90 ± 0.36 ng/ml/Cr, 単発—1~3 cm: 4.87 ± 1.95 ng/ml/Cr, 単発—3 cm 以上: 29.80 ± 13.88 ng/ml/Cr, 多発例: 150.70 ± 106.33 ng/ml/Cr, と多発例が他の群に比して統計学的に有意に高値を示した (P<0.01).

考 察

細胞質の構成要素である細胞骨格 (Cytoskeleton) は, 細胞の形態保持のほか細胞の極性維持などにも重要な役割を演じているといわれている, cytoskeleton の一つであるサイトケラチンは, デスミン, ビオチンなどとともに上皮細胞の中間フィラメントを形成するケラチン線維蛋白であり, 分子量 40~70 kDa のポリペプチドで, 等電点によって酸性に属する type 1 と中性~塩基性に属する type 2 に大別される. サイトケラチンはヒトの上皮細胞系では19種類の sub-unit に分類され, なかでも, サイトケラチン19フラグメントは分子量 40 kDa, 等電点 5.2 で type 1 に属し¹⁾, 近年, 肺非小細胞癌時に血中に大量に検出されている²⁾. この事実注目し, 肺癌, 特に肺非小細胞癌補助検査用にサイトケラチン19フラグメントを検出するキットとして開発されたのが CYFRA 21-1 である³⁾. この CYFRA 21-1 は肺非小細胞癌, 特に扁平上皮癌に特異性が高く, 他のマーカーに比し, 早期における検出感度も高いと報告されている^{4,5)}. これを除くと疾患群に対する CYFRA 21-1 の有用性を報告した論文は少なく, わずかに婦人科の悪性腫瘍において CYFRA 21-1 を検討した結果, 原発性卵巣腫瘍においては腫瘍マーカーとして有用であるとする報告⁶⁾を散見するのみである. 一方, 尿路上皮腫瘍である膀胱癌については最近, 尿路上皮腫瘍である膀胱癌については最近, サイトケラチン8, 17フラグメントがその診断の有用なマーカーになりうるという報告⁷⁾がある. 一方, 尿路上皮腫瘍においては腫瘍マーカーとはいえないが, 尿細胞診が診断の際の重要な補助手段になりうることは周知のところである. そこ

で, 今回, われわれは尿中 CYFRA 21-1 が尿路上皮腫瘍において腫瘍マーカーとして有用となりうるかを検討した. その結果, 腎盂・尿管腫瘍と膀胱腫瘍の間には尿中 CYFRA 21-1 値は差を認めなかった. しかし, 膀胱腫瘍においては悪性度, 深達度にかかわらず腫瘍の volume が大きいほど高値を示す傾向を認めた. また, 尿中に白血球や剝脱した上皮を多く認める尿路感染症や代用膀胱として腸を利用した回腸導管症例においても尿中 CYFRA 21-1 値はより高値を認めた.

以上の結果より, 尿中 CYFRA 21-1 は尿路上皮腫瘍のマーカーとしては非特異的と思われる.

結 語

新しい腫瘍マーカーである CYFRA 21-1 の尿路上皮腫瘍におけるその診断的意義について, 尿中排泄量を測定し以下の結果をえた.

- 1) 膀胱腫瘍においては悪性度, 深達度とは関係なく腫瘍の volume が大きいほど高値を示した.
- 2) 感染尿でも高値を示し, 非特異的のマーカーと思われる.

本論文の要旨は, 第59回日本泌尿器科学会東部総会 (於: 宇都宮) にて発表した.

文 献

- 1) Fucks E: Keratins as biochemical markers of epithelial differentiation. Trends Genet 4: 277-281, 1988
- 2) Bodenmuller H, Stieber P, Banauch D, et al.: Enzyme-test CYFRA 21-1, a new marker for NSCLC. Method evaluation and first clinical experiences. Clin Chem 386: 966 (abstract), 1992
- 3) Broers JLV, Ramaekers FCS, Rot MK, et al.: Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific monoclonal antibodies. Cancer Res 48: 3221-3229, 1988
- 4) Stieber P, Bodenmuller H and Banauch D: CYFRA 21-1-A new marker in lung cancer.

- Laboratoriumsmedizin 17: 328-332, No. 7/8. 1993
- 5) Ebert B: The new tumor marker CYFRA is superior to SCC antigen and CEA in the primary diagnosis of lung cancer. Tumor Diagnostik & Therapie 14: 91-99, 1993
- 6) 根岸能之: 婦人科悪性腫瘍における新しい腫瘍マーカー Cytokeratin 19 臨床的有用性に関する研究. 臨婦産 47: 781-786. 1993
- 7) Chen YJ, Hauang CN, Wu WJ, et al.: The altered expression of cytokeratin polypeptides in carcinoma of human bladder. Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih 10(1): 9-15, 1994

(Received on March 31, 1995)
(Accepted on May 16, 1995)
(迅速掲載)